



| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G06F 15/80 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/47077 |
| | | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: | 22. Oktober 1998 (22.10.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02208 | | (81) Bestimmungsstaaten: DE, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 15. April 1998 (15.04.98) | | | |
| (30) Prioritätsdaten: 197 15 629.0 15. April 1997 (15.04.97) DE | | Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen. | |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GMD - FORSCHUNGSZENTRUM INFORMATIONSTECHNIK GMBH [DE/DE]; Schloß Birlinghoven, D-53754 Sankt Augustin (DE). | | | |
| (72) Erfinder; und | | | |
| (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMER, Ralf [DE/DE]; Beethovenplatz 2, D-53115 Bonn (DE). | | | |
| (74) Anwälte: HILLERINGMANN, Jochen usw.; Deichmannhaus, Bahnhofsvorplatz 1, D-50667 Köln (DE). | | | |

(54) Title: PARALLEL, UNIVERSAL AND FREE-PROGRAMMABLE INFORMATION SYSTEM FOR GENERAL COMPUTING OPERATIONS

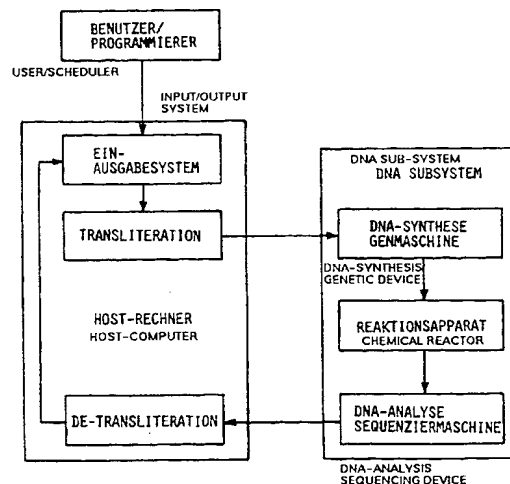
(54) Bezeichnung: FREI PROGRAMMIERBARES, UNIVERSELLES PARALLEL-RECHNERSYSTEM ZUR DURCHFÜHRUNG VON ALLGEMEINEN BERECHNUNGEN

(57) Abstract

The present invention relates to a parallel, universal and free-programmable information system enabling the input of all kinds of programs, including programs capable of specifying general computing operations. The inventive system can also operate the conversion of such programs into reduction language expressions and their encoding into a DNA sequence. A synthesizer receives the DNA sequence and synthesizes it into the corresponding DNA molecule with a specified nucleotide sequence. The synthesized DNA molecule is reproduced by an amplification reaction using a reproduction device. The information system further encloses a reaction facility for implementing simultaneous transformations of DNA molecules by biomolecular technologies, according to the reduction rules specific to said reduction language, the result-molecule being identified in the solution, extracted and possibly reproduced. A sequencing device is also provided for determining the result-molecule sequence, said sequence being transmitted to the front-end computer which decodes it and provides the decoded sequence.

(57) Zusammenfassung

Das frei programmierbare, universelle Parallel-Rechnersystem zur Durchführung von allgemeinen Berechnungen weist einen elektronischen Vorrechner auf, der die Eingabe beliebiger und damit zur Spezifikation allgemeiner Berechnungen fähiger Programme erlaubt, deren Umsetzung in Ausdrücke einer Reduktionssprache realisiert und deren Kodierung in eine DNS-Sequenz vornimmt. Eine Synthesevorrichtung empfängt die DNS-Sequenz und synthetisiert sie in ein entsprechendes DNS-Molekül mit einer spezifizierten Nukleotidabfolge. Mittels einer Vervielfältigungsvorrichtung wird das Synthetisierte DNS-Molekül durch eine Amplifikationsreaktion vervielfältigt. Ferner weist das Rechnersystem eine Reaktionsvorrichtung zum gleichzeitigen Ausführen von Transformationen der DNS-Moleküle mittels molekularbiologischer Techniken gemäß den Reduktionsregeln einer Reduktionssprache auf, wobei das Ergebnismolekül in der Lösung identifiziert, extrahiert und ggf. vervielfältigt wird. Außerdem ist eine Sequenzier Vorrichtung zum Bestimmen der Sequenz des Ergebnismoleküls vorgesehen, wobei diese Sequenz an den Vorrechner weitergegeben wird und der Vorrechner die Sequenz dekodiert sowie die dekodierte Sequenz ausgibt.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|-------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshjan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Frei programmierbares, universelles
Parallel-Rechnersystem zur Durchführung
von allgemeinen Berechnungen

Die Erfindung betrifft ein frei programmierbares, universelles Parallel-Rechnersystem zur Durchführung von allgemeinen Berechnungen, wobei neben einem elektronischen Rechner ein DNS- bzw. DNA-Rechner eingesetzt wird.

5

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Verwendung eines DNA- bzw. DNS-Subsystems beschrieben, ist aber über die DNA hinaus grundsätzlich bei sämtlichen Biopolymeren anwendbar. Ganz allgemein ausgedrückt handelt es sich bei einem Biopolymer um eine durch definierte Methoden aus Monomeren polymerisierbare Struktur. Bei den definierten Methoden handelt es sich beispielsweise um enzymatische Polymerisation von Nukleotiden, Peptiden oder Zuckereinheiten. Das nach der Erfindung vorgesehene Biopolymer-Subsystem kann also insbesondere ein DNA-, RNA- oder PNA-Subsystem sein. Die Verarbeitung im Biopolymer-Subsystem kann auf Peptid- oder Nukleotid-Ebene erfolgen.

10

15

20

Stand der Technik: Biologie und Biotechnologie

25

Durch die großen Fortschritte in der modernen Molekularbiologie [8] und der molekularen Bio- und Gentechnologie sind gewisse Operationen auf DNS-Molekülen bzw. Ensembles von DNS-Molekülen routinemäßig, zum Teil mit automatisierten Apparaten durchführbar geworden.

30

Die biologischen Prinzipien der DNS-Replikation und Transkription sind durch die Arbeiten von A. Kornberg und anderen seit den fünfziger Jahren mittlerweile sehr gut verstanden [18]. Auch die Funktionsweise und die Handhabung der entsprechenden Enzyme, die diese Operationen

BESTÄTIGUNGSKOPIE

- 2 -

durchführen, sind aufgeklärt und werden in der Bio- und Gentechnologie technisch genutzt.

5 Zu diesen Standardoperationen gehören: das Schneiden von
DNS-Molekülen an sehr spezifischen durch die Sequenz
definierten Stellen durch Restriktionsenzyme, das
Verbinden (Ligieren) zweier solcher Ketten durch das
Enzym Ligase, das gezielte Einsetzen von DNS-Stücken an
definierte Stellen in einem anderen DNS-Molekül
10 (Klonierung), das schnelle und vielfache Kopieren von DNS-
Molekülen durch einen automatisierten Prozeß (die sog. PCR
= Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion),
die gezielte Generierung (Synthese) von DNS-Molekülen
vorgegebener Sequenz und ähnliche Operationen werden
15 heutzutage in vielen Labors, aber auch großtechnisch
eingesetzt und perfektioniert, z. B. im Rahmen der Genom-
projekte.

20 Da ein Liter einer in solchen Experimenten verwendeten
DNS-Lösung (von etwa 6 g DNS pro Liter) ca. $6 \cdot 10^{15}$
Moleküle mit jeweils ca. 200 Basenpaaren (bp) enthält,
entspricht eine solche Lösung einer theoretischen
Informationsspeicherkapazität von $3 \cdot 10^9$ TeraByte/l.
Diese Speicherkapazität übertrifft damit heutige
25 elektronische bzw. magnetooptische Speicher um mehr als
das Millionenfache.

Bei einem realistischen Zeitansatz für eine
biotechnologische Basisoperation von einer Minute (z. B.
30 für eine PCR (= Polymerase chain reaction, Polymerase-
kettenreaktion) ergeben sich, bei einer simultanen
Anwendung auf alle Moleküle in einer solchen Lösung
theoretisch etwa $6 \cdot 10^{14}$ Operationen pro Minute, d. h.
etwa 1 Million Tera Operationen/sec. Die leistungs-
35 fähigsten derzeitigen Supercomputer erreichen kaum

Geschwindigkeiten von Tera Operationen/sec bei kaum 1 Tera Byte verfügbarem Speicher.

5 Insgesamt schätzt man, daß die biologischen Operationen auf DNS gegenüber elektronischen Basisoperationen etwa um den Faktor 10^9 energieeffizienter sind, um den Faktor 10^{12} mehr Speicher erlauben (bei der heute technisch erreichbaren Speicherdichte elektronischer und magnetooptischer Systeme), und um den Faktor 10^{15} mehr Prozessoren realisierbar machen.

10 Wenn man die Leistungsfähigkeit eines Rechnersystems als das Produkt der Zahl der Prozessoren und der von jedem Prozessor ausführbaren Operationen pro Zeiteinheit definiert, ergibt sich bei herkömmlichen Rechnern etwa

15 $100 * 10^{10} = 1$ Tera Operation/sec, wohingegen bei DNS-basierten Systemen (Standard-DNS-Konzentration) $60 * 10^{17} = 6$ Millionen Tera Operationen möglich sind.

20

Stand der Technik: Informatik

Die Entwicklung der Informatik hat zwei alternative, gleich mächtige Berechnungsmodelle hervorgebracht, das zustandsorientierte Modell der Turingmaschine [30] und das funktionale Modell des λ -Kalküls [9,10,11]. Beide Modelle

25 sind bis heute intensiv theoretisch untersucht worden [2,12,15], das funktionale vor allem im Zusammenhang mit der Verifikation von Programmen [21] und der formalen (denotationellen) Semantik [13,29] von Programmiersprachen. Praktisch basieren jedoch alle heutigen Rechnerarchitekturen auf dem zustandsorientierten Modell [19]. Die elektronische Technologie und Chipentwicklung ist jahrzehntelang auf dieses Modell hin optimiert worden

30 [26].

35

Das alternative Berechnungsmodell des λ -Kalküls basiert auf der geordneten Transformation von Ausdrücken (Replikation und Substitution) mittels Reduktionssprachen [6,7,16,17,33,34,35]. Obwohl dieses Modell aufgrund seiner mathematischen Eleganz und Einfachheit viele praktische Vorteile für die Organisation, Programmierung, Fehlersuche und Verifikation bzw. Validierung von Berechnungen gegenüber der Zustandstransformation aufweist [28,35,36,37] (siehe auch DE-C-25 06 454 und DE-C-25 25 795), konnte es sich gegenüber der vorherrschenden Technologie, auf die es abgebildet werden mußte, bis jetzt nicht durchsetzen. Dies erscheint aus heutiger Sicht auch verständlich, wenn man beachtet, wie disparat die heutige Siliziumtechnologie und das Berechnungsmodell des λ -Kalküls sind.

Durch die Arbeiten von Adleman [1] und Lipton [20] sowie die PCT-Publikation WO-A-97/07440 ist eine Möglichkeit aufgezeigt worden, DNS-Technologie zur Grundlage einer neuen Art von Berechnungen zu machen. Sowohl Adleman als auch Lipton wenden die Technologie auf das zustandsorientierte Berechnungsmodell an. Es gibt sogar Arbeiten, die explizit darauf zielen, Turingmaschinen in DNS abzubilden [4,5]. Dies bereitet allerdings erhebliche Schwierigkeiten und führt dazu, daß bis heute keine universellen DNS-Rechner konzipiert werden, sondern daß vielmehr DNS-Rechner nur für Spezialaufgaben, etwa in der Kryptographie, vorgeschlagen werden. Diese Spezialausrichtung begrenzt den Einsatz der Rechner und damit die Effektivität der DNS-Technologie.

Kurze Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise ist es möglich, die Vorzüge der Effizienz biologischer Operationen auf DNS-Moleküle durch Kombination eines DNS-Rechners mit einem elektronischen

Vorrechner zu nutzen, bei dem die Umsetzung des Programms durch eine Reduktionssprache, insbesondere nach dem λ -Kalkül erfolgt. Das Wesen und die Vorteile derart organisierter Rechner mit Reduktionssprachen, also
5 funktional organisierten und arbeitenden Rechners ist z. B. in [35] beschrieben.

Nach der Erfindung ist also ein frei programmierbares, universelles Parallel-Rechnersystem zur Durchführung von
10 allgemeinen Berechnungen vorgesehen, das versehen ist mit:

- einem elektronischen Vorrechner, der die Eingabe beliebiger und damit zur Spezifikation allgemeiner Berechnungen fähiger Programme erlaubt, deren Umsetzung in Ausdrücke einer Reduktionssprache
15 realisiert und deren Kodierung in eine DNS-Sequenz vornimmt,
- einer Synthesevorrichtung, die die kodierte DNS-Sequenz von dem Vorrechner empfängt und die die DNS-Sequenz in ein entsprechendes DNS-Molekül mit einer
20 spezifizierten Nukleotidabfolge synthetisiert,
- einer Vervielfältigungsvorrichtung zum Vervielfältigen des synthetisierten DNS-Moleküls mittels einer Amplifikationsreaktion,
- einer Reaktionsvorrichtung zum gleichzeitigen
25 Ausführen von Transformationen der DNS-Moleküle mittels molekularbiologischer Techniken gemäß den Reduktionsregeln einer Reduktionssprache, wobei das Ergebnismolekül in der Lösung identifiziert, extrahiert und ggf. vervielfältigt wird, und
- 30 - einer Sequenziervorrichtung zum Bestimmen der Sequenz des Ergebnismoleküls,
- wobei diese Sequenz an den Vorrechner weitergegeben wird und
- der Vorrechner die Sequenz dekodiert sowie die
35 dekodierte Sequenz ausgibt.

Bei dem erfindungsgemäßen frei programmierbaren, universellen Parallel-Rechnersystem handelt es sich um eine Kombination aus einem elektronischen Vorrechner und einem DNS-Subsystem. Der elektronische Rechner läßt die
5 Eingabe beliebiger und damit zur Spezifikation allgemeiner Berechnungen fähiger Programme zu, wobei er auf der Basis einer funktionalen Programmiersprache, also auf der Basis einer Reduktionssprache arbeitet. Unter einer "Reduktions-
10 sprache" versteht man also insbesondere eine funktionale Programmiersprache, deren Semantik durch bedeutungserhaltende Transformationen der Programme definiert sind. Als Beispiel für derartige funktionale Sprachen seien hier beispielsweise LISP, Miranda und ML genannt. Ferner wird in diesem Zusammenhang auf die Literaturstelle [35]
15 verwiesen. Eine Implementierung einer Reduktionssprache in konventioneller Hardware ist beispielsweise in DE-C-25 06 454 und DE-C-25 25 795 beschrieben.

In dem elektronischen Vorrechner des erfindungsgemäßen Parallel-Rechnersystems wird also das Programm in
20 Ausdrücke einer Reduktionssprache umgesetzt so wie deren Kodierung in eine DNS-Sequenz vorgenommen. Da Reduktionssprachen string-orientiert sind, lassen sie sich vorteilhaft in eine DNS-Sequenz umsetzen. Die kodierte DNS-
25 Sequenz ist nun das Eingangssignal für das DNS-Subsystem, das auf einer Synthesevorrichtung, einer Vervielfältigungsvorrichtung, einer Reaktionsvorrichtung sowie einer Sequenziervorrichtung besteht. Um mit dem DNS-Subsystem parallel arbeiten zu können, wird die kodierte
30 DNS-Sequenz in ein entsprechenden DNS-Molekül synthetisiert und vervielfältigt. Bei der Vervielfältigung bedient man sich einer Amplifikationsreaktion, wie beispielsweise der PCR bzw. LCR. Mittels molekularbiologischer Techniken, wie insbesondere den Insert-,
35 Delete- und Substitute-Operationen werden die kopierten DNS-Moleküle transformiert. Bei dieser Transformation wird

wiederum von einer Reduktionssprache Gebrauch gemacht; die Transformation erfolgt also entsprechend den Reduktionsregeln dieser Reduktionssprache. Wenn keine Reduktionen mehr möglich sind, liegt das Ergebnismolekül in der aus
5 den transformierten DNS-Molekülen bestehenden Lösung vor. Daß das Ergebnismolekül vorliegt, kann daran erkannt werden, daß die Ausführung weiterer molekularbiologischer Prozesse keine Veränderungen der Moleküle mit sich bringt, die Moleküle also nicht mehr kloniert werden können. Die
10 Reduktionsregeln der Reduktionssprache werden also, was das DNS-Subsystem betrifft, durch den biotechnologischen Prozeß in der Reaktionsvorrichtung ausgeführt. Der Vorteil ist, daß die Transformation der Moleküle massiv parallel durchgeführt werden kann, da die Transformationen gleichzeitig auf eine Vielzahl von DNS-Molekülen ausgeführt
15 werden können.

Durch ebenfalls molekularbiologische Techniken kann das gesuchte Ergebnismolekül bzw. allgemein ausgedrückt ein
20 Molekül in der Lösung identifiziert, extrahiert und ggf. vervielfältigt werden. Sollte man dabei feststellen, daß sich auf das Ergebnismolekül noch Reduktionsoperationen anwenden lassen, so kann man das Ergebnismolekül nach Synthetisierung und Vervielfältigung erneut der Reaktions-
25 vorrichtung zuführen, um weitere Reduktionsschritte durchzuführen.

Jedes aus der Reaktionsvorrichtung extrahierte Ergebnismolekül wird einer Sequenziervorrichtung zugeführt, die
30 die Sequenz des Ergebnismoleküls bestimmt. Diese Sequenz wird an den Vorrechner weitergegeben, der die Sequenz dekodiert sowie das Ergebnis der Dekodierung anzeigt oder ausgibt.

35 Als Reduktionssprache eignet sich insbesondere der λ -Kalkül (siehe Literaturstelle [2]). Zu insbesondere

dieser Reduktionssprache, aber auch allgemein zu Reduktionssprachen ist weiter hinten unter "Der Aufbau eines DNS-Rechners" Näheres ausgeführt. Der Vorteil des λ -Kalküls besteht in seiner außerordentlichen Eignung zur Parallelverarbeitung. Grundsätzlich ist aber die Erfindung für sämtliche Reduktionssprachen anwendbar.

Das erfindungsgemäße, frei programmierbare, universelle Rechnersystem zur Durchführung von allgemeinen Berechnungen zeichnet sich also insbesondere dadurch aus,

- daß die Berechnungen durch molekularbiologische Transformation von DNS-Molekülen realisiert wird,
- daß die Berechnungen durch Kombinatorausdrücke einer Reduktionssprache (z. B. dem λ -Kalkül) spezifiziert, durch entsprechende Nukleotidsequenzen kodiert und durch ein dadurch bestimmtes DNS-Molekül realisiert sind,
- daß die Berechnungen durch spezielle Transformationen der DNS-Moleküle mittels molekularbiologischer Techniken gemäß den Reduktionsregeln des unterliegenden Kalküls vorgenommen werden,
- daß die Reihenfolge der Elementaroperationen (Reduktionen) nicht, bzw. nur durch die kausalen Datenabhängigkeiten des Programms, festgelegt ist, wobei die Church-Rosser-Eigenschaft garantiert, daß das Endergebnis unabhängig von der konkreten Ausführungsreihenfolge eindeutig ist,
- daß die Organisation der Berechnungen durch die kausalen Datenabhängigkeiten geregelt wird,
- daß die unabhängige Ausführung von Basisoperationen auf mehreren DNS-Molekülen oder mehreren Abschnitten desselben DNS-Moleküls ohne explizite zeitliche Synchronisation durchgeführt werden kann,
- daß die oben beschriebenen Eigenschaften die effiziente Nutzung der großen Zahl der in einer Lösung vorhandenen DNS-Moleküle ermöglicht, ohne

- einen aufwendigen, schwer realisierbaren und das Berechnungspotential erheblich reduzierenden Sequentialisierungsmechanismus in dem DNS-Lösungssystem etablieren zu müssen,
- 5 - daß Berechnungen im Prinzip (bis auf die Datenabhängigkeiten) auf allen DNS-Molekülen in der verfügbaren Lösung unabhängig (parallel, simultan, nebenläufig) ausgeführt werden.
- 10 Das erfindungsgemäße Rechnersystem besteht aus einem herkömmlichen elektronischen Vorrechner, einer "Genmaschine", einem DNS-Rechner wie oben beschrieben und einer Sequenziervorrichtung, wobei
- 15 - der Vorrechner eine Programmierungsumgebung zur Verfügung stellt, die die Eingabe beliebiger und damit zur Spezifikation allgemeiner Berechnungen fähiger Programme erlaubt, die Umsetzung in Ausdrücke einer Reduktionssprache realisiert, und eine Kodierung in eine DNS-Sequenz vornimmt und diese DNS-Sequenz an
- 20 eine Synthesevorrichtung weitergibt,
- die Synthesevorrichtung ("Genmaschine") eine beliebige DNS-Sequenz in ein entsprechendes DNS-Molekül mit der spezifischen Nukleotidabfolge synthetisiert,
- 25 - das synthetisierte Molekül (das Programm) durch beispielsweise eine Amplifikationsreaktion wie LCR- und/oder PCR-Prozeß geeignet vervielfältigt wird,
- die so erzeugten DNS-Moleküle zur Ausführung von Berechnungen wie oben beschrieben benutzt werden,
- 30 - das Ergebnismolekül in der Lösung identifiziert, extrahiert und ggf. vervielfältigt wird,
- ein Sequenzierprozeß z. B. mittels einer herkömmlichen Sequenziervorrichtung, die Sequenz des Ergebnismoleküls bestimmt und die Sequenz an den
- 35 Vorrechner weitergegeben wird,

- der Vorrechner die berechnete Sequenz dekodiert und dem Benutzer das Ergebnis der Berechnung geeignet präsentiert.

- 5 Eine Realisierung des DNS-Rechnersystem wie oben beschrieben sieht insbesondere vor,
- daß die Reduktionssprachenausdrücke in geschlossene λ -Ausdrücke, sog. Superkombinatoren, umgesetzt werden,
 - 10 - daß spezifische Inkarnationen dieser Superkombinatorausdrücke durch eine spezielle PCR-/LCR-Prozedur erzeugt werden, so daß die Variablen der einzelnen Superkombinatorinkarnationen eindeutig numeriert und damit eindeutig identifizierbar sind,
 - 15 - daß Superkombinatorreduktionen durch molekularbiologische Techniken auf den so erzeugten Inkarnationen ausgeführt werden, solange noch Reduktionen möglich sind, wobei die Programmapplikation ebenfalls eindeutig markiert wird, so daß
 - 20 nach Interaktion mit den Superkombinatoren und der dadurch spezifizierten Transformation das Ergebnis eindeutig identifiziert und extrahiert werden kann.

25 Eine Realisierung für die Basisoperation der Substitution kann durch Restriktionsenzyme erfolgen wie in [35] theoretisch beschrieben (siehe hierzu auch Fig. 2).

30 Die Realisierung für die Basisoperation der Substitution kann auch durch Hybridisierung (Stickermodell) wie in [35] theoretisch beschrieben erfolgen.

35 Mit der Erfindung wird also ein Computer vorgeschlagen, der frei programmierbar und in der Lage ist, allgemeine Berechnungen durchzuführen, und sich von herkömmlichen elektronischen Rechnern dadurch unterscheidet,

- 11 -

- daß die Informationsspeicherung durch Biopolymere, insbesondere DNS-Moleküle (DNS = Desoxyribo-Nukleinsäure, auch DNA = Desoxyribo-Nuclein-Acid) vorgenommen wird,
- 5 - daß die Basisoperationen durch biologische bzw. biotechnologische Techniken auf den kodierenden Biopolymeren, insbesondere den DNS-Molekülen durchgeführt werden, und
- daß die Berechnung durch Kombinationsausdrücke einer
10 Reduktionssprache, wie z. B. dem λ -Kalkül organisiert wird.

Letzteres hat den Vorteil, daß im wesentlichen nur eine einzige Operation, die Substitution von *freien Variablen*
15 durch Ausdrücke, realisiert werden muß, um ein universelles Berechnungssystem zu implementieren. Außerdem garantiert eine inhärente Eigenschaft des λ -Kalküls, die sog. Church-Rosser-Eigenschaft, daß das Endergebnis von Berechnungen, unabhängig von der konkreten Reihenfolge der
20 Basisoperationen eindeutig ist. Das unterscheidet λ -Kalkül-basierte (funktionale) Systeme wesentlich von allen herkömmlichen Rechnern, die auf dem Prinzip der Turingmaschine (Zustandstransformation) aufgebaut sind, und erlaubt erst die effiziente Nutzung des in der DNS-
25 Technologie liegenden Vorteils der unabhängigen Ausführung von Berechnungen auf 10^{17} oder mehr Molekülen innerhalb eines Rechenapparates. Bei herkömmlichen Rechnern entsteht das bereits von Parallelrechnern mit nur wenigen (hundert) Prozessoren bekannte Problem, die Berechnung so zu
30 kontrollieren und zu programmieren, daß unerwünschte Seiteneffekte nicht zu indeterministischen Ergebnissen führen. Für viele kooperierende Prozesse in herkömmlichen Systemen ist das entstehende organisatorische Problem sehr schwierig, mit großem Programmieraufwand verbunden,
35 notorisch unsicher, und durch die notwendigen Synchronisationen der einzelnen Berechnungen auch

ineffizient. Für Größenordnungen, wie sie bei molekularen Systemen entstehen, sind die Probleme praktisch unlösbar. Durch das hier vorgeschlagene System werden diese Probleme vermieden und DNS-Operationen effizient für praktische Berechnungen nutzbar.

Die Nutzung von DNS-Molekülen ist kürzlich zur Lösung kombinatorischer, einschließlich sog. NP-schwerer Probleme vorgeschlagen worden (DNA computing [1,3,20] und WO-A-97/07440). Die enorme Anzahl von Molekülen wird dabei dazu eingesetzt, simultan alle Kodierungen möglicher Lösungen mittels einiger weniger biotechnologischer Operationen durchzuprobieren. Der Ansatz hat das Potential, die Grenzen konventioneller Computer in dieser Hinsicht um mehrere Größenordnungen hinauszuschieben. Andererseits ist dieser Ansatz zu einfach, um allgemeine, beliebige Rechnungen auszuführen und zudem wird das Potential der großen Zahl von DNS-Molekülen in relativ kleinen Volumina durch das exponentielle Anwachsen der benötigten Operationen bei einem solchen einfachen Durchprobierungsverfahren (Enumerations)-Verfahren schnell aufgezehrt.

Demgegenüber wird ein universelles, frei programmierbares System vorgeschlagen, das nicht nur diese Nachteile vermeidet und ein konzises Konzept zur Nutzung massiver Nebenläufigkeit (Parallelität), zur effizienten Arbeitslastverteilung auf viele Prozessoren ohne unnötige Synchronisation und Kommunikation einschließt, sondern auch einfach mit DNS realisiert werden kann. Es ist sogar so, daß die oben erwähnte Basisoperation des λ -Kalküls, d. h. eine Transformation eines durch eine Zeichensequenz kodierten Ausdrucks des λ -Kalkül in einen anderen ebenfalls durch eine Zeichensequenz kodierten Ausdruck, sich geradezu für eine Implementierung durch Zeichenketten, wie

sie in DNS-Molekülen zur Speicherung und Verarbeitung in allen biologischen Organismen verwendet werden, anbietet.

Das verkehrt die bisherigen Nachteile funktionaler Systeme, die auf herkömmlichen elektronischen Systemen emuliert werden mußten, ins Gegenteil, da die zustands-transformierenden Systeme praktisch unlösbare Probleme mit der massiven Parallelverarbeitung implizieren.

Nachfolgend wird anhand der Zeichnung ein Ausführungsbeispiel der Erfindung näher erläutert. Im einzelnen zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung als Blockschaltbild eines funktionalen DNS-Rechners, und

Fig. 2 eine graphische Darstellung der im DNA-Subsystem des DNS-Rechners verwendeten Basisoperationen (molekularbiologische Techniken).

Systemkonzept

Bei dem Ausführungsbeispiel wird die DNS-Technologie für universelle Berechnungen auf der Basis des λ -Kalküls eingesetzt. Damit werden die Stärken der DNS-Technologie, nämlich ein hoher Grad an Parallelität ohne Kommunikationsbedarf, voll ausgenutzt. Außerdem kann das funktionale Berechnungsmodell zum ersten Mal durch eine dem Modell entsprechende Implementierung realisiert und mit angemessenen Prozessorzahlen versehen werden. Bei der Erfindung handelt es sich also um ein hybrides System aus vorgeschalteter Elektronik und DNS-Technologie stehen, das einen universellen funktionalen Rechner darstellt.

Es existieren langjährige Erfahrungen sowohl im Bereich der konzeptuellen Grundlagen des λ -Kalküls und der Reduktionssysteme als auch in Beziehung auf die Implementierung solcher Systeme mittels spezieller Hardware - sog. Reduktionsmaschinen - [6,7,16] und als Emulator/Simulator auf konventionellen Rechnern [17,34,35]. Außerdem steht ein Programmiersystem zur Programmspezifikation mittels mathematischer Funktionsgleichungen [22,23,24,32,33,35] zur Verfügung. Da die Programmausführung auf der bedeutungserhaltenden Transformation von Ausdrücken beruht, kann jeder Zwischenschritt von Berechnungen wieder vollständig in einen Ausdruck der Programmiersprache zurückübersetzt und damit vom Benutzer analysiert werden.

Die effiziente Ausführung solcher Programme auf herkömmlichen Parallelrechnern kann mittels einer vollständig systemgesteuerten Arbeitslastverteilung [34,35] durchgeführt werden. Dabei unterscheiden sich "parallele" nicht von "sequentiellen" Programmen; das Problem der "Parallelisierung" und der zugehörige Korrektheitsnachweis entfällt daher für den Programmierer.

25 **Der Aufbau eines DNS-Rechners**

Der DNS-Rechner ist wie in Fig. 1 aufgebaut. Ein Vor- oder Host-Rechner (links) konventioneller Technologie spezifiziert und organisiert die funktionale Berechnung. Er führt ggf. Analysen hinsichtlich der benötigten Ressourcen an DNS-Volumen und Zeit durch. Die DNS-Komponente (rechts) besteht aus einer Apparatur, die DNS-Segmente nach Vorgabe synthetisiert, einem Reaktionsapparat und einer Apparatur, die das Reaktionsergebnis analysiert (ausliest). Letztere Apparatur hat eine Verbindung zurück zum Host-Rechner.

Für den DNS-Rechner sind insbesondere die folgenden Dinge von Vorteil:

- 5 - Das funktionale Programm kann in einer hohen funktionalen Programmiersprache [31,25,27] spezifiziert werden. Das vorhandene Entwicklungssystem kann als Programmiersystem und Schnittstelle zum DNS-Rechnersystem eingesetzt werden. Dabei können Programme entwickelt, durch schrittweise Ausführung getestet und interaktiv an kleinen Problem instanzen
10 validiert werden [22,23,27,35], um sie schließlich für aufwendige Produktionsläufe an das DNS-Subsystem zu übergeben. Die Schnittstellen des Host-Systems zu Standard-Betriebssystemen ermöglichen die Nutzung der DNS-Komponente als "Computer Server" für herkömmliche
15 Programmsysteme.
- Der Vorrechner kompiliert zunächst das funktionale Programm. Transliteration bedeutet hier die Berechnung der geeigneten Kodierungen von Programmteilen in DNS-Strings und die Generierung der
20 Anweisung für die DNS-Synthese-Apparatur. Die DNS-Synthese-Apparatur erzeugt die Strings nach den Vorgaben des Host-Rechners.
- Dann wird dafür gesorgt (automatisch oder von Hand), daß die DNS miteinander reagiert. Die Randbedingungen
25 für die Reaktion (Zeit, Temperatur etc.) könnten auch vom Host-Rechner berechnet werden.
- Nach der Reaktion wird das Ergebnis analysiert und die DNS-Strings, die die Ausgabe kodieren, werden selektiert. Auch hier können als Teil der Kompilation
30 im Host-Rechner Steuerungsinformationen generiert werden.
- Schließlich wird die Ausgabeinformation an den Vorrechner zurückgegeben und dekodiert (De-Transliteration).

35

Wie diesem Bild einer DNS-Rechnung entnommen werden kann, sind informatische und molekularbiologische Aspekte stark miteinander verzahnt. Auf der Informatikseite sind DNS-Kodierungen für funktionale Programme erforderlich und der
5 Kompilation anzupassen [35]. Ferner sollten Modelle entwickelt werden, die die molekularbiologischen Reaktionen in der DNS zu analysieren gestatten, weil die Güte von DNS-Kodierungen nur auf der Basis von Wissen darüber geschätzt werden kann, was in der DNS-Lösung
10 tatsächlich passiert.

Auf der molekularbiologischen Seite ist eine neue Art von Labortechnik basierend auf DNS-Replikation (PCR) und Selektion zu entwickeln. Ansätze hierfür gibt es bereits
15 in den Konzepten von DNA computing, wie es bis heute untersucht wird. Für ein (schon universelles) Basisreduktionssystem ist nur eine einzige Operation notwendig: die Anwendung von Funktions- auf Argumentationsausdrücke. In Stringreduktionssystemen wird diese Basisoperation
20 durch die sog. β -Reduktion realisiert. Dabei wird der Argumentausdruck einer Applikation für alle freien Vorkommen einer Variablen im Rumpf der Abstraktion (Funktion) eingesetzt. Der Argumentausdruck muß entsprechend oft repliziert werden.

25 Die Syntax des λ -Kalkül ist durch folgende Grammatik definiert:

30 $E \rightarrow v$ Variable
| c Konstante
| $\lambda v.E$ Funktionsdefinition
| $@EE$ Funktionsanwendung

35

Für die vollständige Beschreibung und praktische Durchführung von Berechnungen in einem funktionalen Basissystem ist nur eine Basisoperation, die Substitution $F [v \leftarrow A]$ des Ausdrucks A für freie Vorkommen der Variablen v im Funktionsausdruck F notwendig [35].

Formal ist die Semantik (Bedeutung), d. h. auch die Berechnungen oder Reduktionen, von λ -Ausdrücken E durch die folgende Funktion $m(E)$ spezifiziert:

$$m(E) : \begin{cases} E & \text{wenn } E = c \mid v \mid \lambda v.F & \text{unverändert} \\ F [v \leftarrow A] & \text{wenn } E = @ \lambda v.F A & \text{Funktions-} \\ & & \text{anwendung} \end{cases}$$

Eine Realisierung dieser Basisoperation mittels DNS-Operationen ist graphisch in Fig. 2 dargestellt:

Die gesamte Programmausführung eines applikativen Programms ist nun eine (beliebige) Folge solcher β -Reduktionen bis auf eine Normalform erreicht ist. Eine Normalform eines Programmausdrucks (kodiert als DNS-String) ist ein bedeutungsäquivalenter Ausdruck (ebenfalls ein DNS-String), der keine anwendbare Reduktion mehr enthält. Man kann sagen, daß eine funktionale Programmspezifikation zu seiner Bedeutung (dem Programmergebnis) reduziert wird. Dieses Programmergebnis muß identifiziert, zur Rückgabe an den Host selektiert und zurückübersetzt werden. Die Mechanismen für die eindeutige Rückübersetzung (Transliterierung) [24,35] von Reduktionssprachenausdrücken in abstrakten Maschinencode für herkömmliche Rechenarchitekturen sind in den vorgenannten Reduktionsmaschinenprojekten entwickelt und erprobt worden.

Für eine DNS-Realisierung muß eine gezielte Duplizierung des Arguments, das Auffinden von Variablen im Funktionsrumpf durch Matching und das geordnete Ersetzen der Variablen durch den Argumentausdruck implementiert werden.

5

Bisherigen Konzepten von DNA computing liegt das SIMD-Modell zugrunde. Das heißt, daß die Operationen synchronisiert ablaufen. Jede Reaktion dauert dabei etwa eine Stunde. Funktionale Programme erlauben aufgrund der Church-Rosser-Eigenschaft [2,17,15,35] den asynchronen Ablauf sich gegenseitig nicht störender Operationen. Das bedeutet, daß bei geeigneter Kodierung keine explizite Synchronisation stattfinden muß. Das würde die notwendige Berechnungszeit erheblich herabsetzen, z. B. auf eine Stunde für eine ganze Rechnung anstatt auf eine Stunde pro Rechenschritt. Daß sich die einzelnen Berechnungsschritte nicht stören, wäre wieder durch eine geeignete Kodierung zu sichern.

Das vorgeschlagene Konzept für eine neue Basis von Berechnungen und das neue hybride Rechnersystem stellt zum ersten Mal eine dem mathematisch eleganten Berechnungsmodell angepaßte "Hardwareplattform" zur Verfügung, die auch in natürlicher Weise die inhärente Nebenläufigkeit funktionaler Berechnungen unterstützt. Damit wird auch ein neues und erfolgversprechendes Konzept für die Nutzung "massiver Parallelität" vorgeschlagen.

Die bisher bestehenden Nachteile des DNA computing, die vor allem daher rühren, daß man vollständige Enumeration auf der Basis des zustandsorientierten Modells vorschlägt, also Berechnungen durchführen will, die man nach der klassischen Technologie nie umsetzen würde, fallen hier weg. Bei einer funktionalen DNS-Berechnung wird tatsächlich nur das berechnet, was das funktionale Programm auch in anderen Implementierungen ausführen würde. Das sollte

die Anforderungen an das DNS-Volumen erheblich herabsetzen. Darüber hinaus würde durch eine asynchrone DNS-Berechnung die berechnungszeit, aber auch die Notwendigkeit expliziter externer Steuerung der Berechnung drastisch reduziert.

Der Inhalt der im Literaturverzeichnis aufgeführten Literaturstellen sowie der anderweitig zitierten Literatur wird hiermit durch Bezugnahme auch zum Inhalt der Erfindung gemacht.

1 Weiteres Ausführungsbeispiel

1.1 Vorbemerkung

Nachfolgend wird ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben, wobei die Umsetzung der Reduktions-sprache des Vorrechners in DNS-Systemen sowie deren Weiterverarbeitung zur Ausführung des Programms näher beschrieben sind.

Dieses Ausführungsbeispiel bezieht sich auf eine Implementierung eines universellen Berechnungskonzeptes (λ -Kalkül) mittels DNA und insbesondere auf die Nutzung der spezifischen Eigenschaften des λ -Kalküls für ein massiv paralleles asynchron arbeitendes und dezentral organisiertes Rechensystem durch eine kombinierte elektronische/biologische Maschinerie und biotechnologische Basisoperationen zur Implementierung der massiv parallelen Schritte. Das vorgeschlagene biologische Subsystem der Speicherung der Information (Programm und Daten) als Strings in DNA-Molekülen und ihre nebenläufige Bearbeitung durch Operationen auf einer Unzahl unabhängiger Sequenzen/Moleküle, die in einem Reaktor gelöst in einer Pufferlösung enthalten sind, verbietet die Annahme einer zentralen Kontrollinstanz oder detaillierten Steuerung der einzelnen Berechnungsschritte. Im Gegenteil muß ein Berechnungskonzept der Selbstorganisation in

solchen Anordnungen Rechnung tragen und durch entsprechende organisatorische Konzepte die erwünschten Berechnungen realisieren.

5 Die genaue Ausführung der Komponente ist deshalb für die erfindungsgemäße Implementierung des DNA-Rechners von untergeordneter Bedeutung und stark abhängig vom weiteren Fortschritt der biotechnologischen Verfahren und deren Fehlerrate. Der vorgeschlagene Rechner kann direkt an sich
10 wandelnde Technologien und neue Verfahren angepaßt werden, indem die Umsetzung der Programmiersprachenausdrücke in DNA-Strings (d. h. konkret die Codegenerierungs-Komponente des Compilers) für die Synthesevorrichtung entsprechend angepaßt wird. Das vorgeschlagene Konzept ist also auch in
15 der Hinsicht universell, daß neue Basistechnologien einfach für neue Generationen des vorgeschlagenen Hybridrechners genutzt werden können.

20 1.2 Systemkomponenten

Zur Illustration werden diese Vorteile des vorgeschlagenen Hybridrechners an einem konkreten Beispiel ausgeführt. Dabei werden die beiden wesentlichen Komponenten des Systems exemplarisch implementiert:

- 25
1. ein Ausführungsbeispiel für die Bearbeitung eines konkreten Programmausdrucks, der eine schon recht komplizierte zweifach rekursive Funktion spezifiziert, bestehend aus
- 30
- (a) der Spezifikation und Eingabe der Problemlösung als funktionales Programm mittels der syntax-gesteuerten Benutzerschnittstelle des herkömmlichen Computers,
 - (b) die flexible und anpassungsfähige Umsetzung des
- 35
- Programms als String-Sequenz von Nukleotiden durch einen entsprechenden Compiler, der auf dem

- herkömmlichen Computer ausgeführt wird, als Eingabe für die DNA-Synthesevorrichtung,
- 5 (c) die Synthese und Vervielfältigung der spezifizierten DNA-Moleküle in einer geeigneten Pufferlösung zur Durchführung der biotechnologischen Basisoperationen, die die nebenläufige, verteilte Aufteilung der Berechnung und die Ausführung der Berechnungen realisieren,
- 10 (d) die Zusammensetzung der parallel berechneten Teilergebnisse zu Gesamtlösungen,
- (e) die Extraktion des DNA-Moleküls, das die Gesamtlösung repräsentiert, aus dem Reaktor mit der Pufferlösung, mittels einer geeigneten Ankersequenz,
- 15 (f) die Sequenzierung des extrahierten DNA-Moleküls und die Rückgabe der entsprechenden Sequenz an die elektronische Komponente, und
- (g) die Dekodierung der Sequenz und ihre Umsetzung (Dekompilation) und Visualisierung mit Hilfe der Benutzerschnittstelle.
- 20
2. die Erzeugung und Behandlung massiv paralleler Ausführungsstränge im DNA-Subsystem, bestehend aus
- 25 (a) der Vorbereitung der nebenläufig ausführbaren Programmteile durch entsprechende Identifizierung und Abstraktion der Ausdrücke während der Übersetzung (Compiler) auf dem herkömmlichen Rechner. Das kann sowohl durch
- 30 systemgesteuerte Analyse des spezifizierten Programmausdrucks als auch durch explizite Benutzerannotationen durchgeführt werden,
- (b) der Ausführung der entsprechenden Aufteilungs-Funktionen (dis). Das führt im Bio-Subsystem zur Aufteilung des jeweiligen Gesamtmoleküls in
- 35 mehrere DNA-Moleküle, dem Haupttemplate und zwei

(oder mehr) DNA-Molekülen, die völlig unabhängig voneinander in der Pufferlösung bearbeitet werden können,

- 5 (c) der rekursiven Anwendung des Aufteilungsschemas nebenläufig mit den zugehörigen sequentiellen Berechnungen. Das führt theoretisch zu einer riesigen Zahl unabhängiger Prozesse, die nur durch die kausalen Abhängigkeiten der Problemstellung und die in der Pufferlösung zur Verfügung gestellten Ressourcen praktisch begrenzt ist. Diese Ressourcen können in der Programmvervielfältigungsphase (PCR-Schritt nach der Synthese der Programmsequenz) abhängig von der Anwendung und der Verfügbarkeit der übrigen Materialien spezifisch eingestellt werden, und
- 10
- 15 (d) der Synchronisation (λ^*) der unabhängigen Programmteile mit dem zugehörigen Haupttemplate durch die vorbereitete β -Reduktion und der dadurch realisierte Zusammenbau der Gesamtlösung.
- 20

1.3 Beispiel

Es werden die zwei genannten Ausführungsbeispiele anhand des folgenden Programmbeispiels diskutiert, das als Standardbenchmark für funktionale Systeme und zugehörige Rechnerarchitekturen gut untersucht ist.

25

Folgende mathematische Zahlenreihe (Fibonacci-Zahlen), die für die Modellierung diverser Wachstumsprozesse von Bedeutung ist, soll durch eine zweifach rekursive Funktion berechnet werden:

30

35 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, ...

- 23 -

Die Zahlenfolge ergibt sich dadurch, daß ein Element der Folge sich aus der Summe der beiden vorangegangenen Zahlen berechnet. Die zugehörige zweifach rekursive Funktion zur Berechnung der Folge in unserer funktionalen Notation ist wie folgt:

$$f(n) = \text{if } (n \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } f(n-1) + f(n-2)$$

10 Dabei ist $f(n)$ die n -te Zahl der Folge. Beginnend mit 1 für $n=0$ oder $n=1$ (then-Teil) ergeben sich die anderen Elemente als Summe der beiden vorhergehenden (else-Teil), also z. B. die zehnte Fibonacci-Zahl durch $f(10) = 89$.

15 Die Anzahl der notwendigen Operationen zur zweifach rekursiven Berechnung dieser Folge wächst exponentiell mit n , so daß zur Bestimmung von $f(20) = 10.946$ schon eine große (21.891), für $f(50) = 20.365.011.074$ eine astronomische (40.730.022.147) Zahl von Funktionsaufrufen/Rechenoperationen durchgeführt werden muß.

1.4 Kodierungsbeispiel für die Berechnung der Fibonacci-Funktion

25 Die interne Konstruktorsyntaxdarstellung obiger Fibonacci-Funktion f ist wie folgt:

```

30  AP REC VAR f SUB VAR n AP AP = VAR n INT 1
      IF INT 1
        AP + AP VAR f AP - VAR n INT 1
        AP VAR f AP - VAR n INT 2
      INT 20

```

35

- 24 -

Um die Struktur für die weiter unten angegebene Kompilation etwas besser hervorzuheben, läßt sich das Programm äquivalent wie folgt darstellen:

```

5  AP REC VAR f
      SUB VAR n
          AP AP =
              VAR n
              INT 1
10      IF INT 1
          AP +
              AP VAR f
              AP -
                  VAR n
15                  INT 1
              AP VAR f
              AP -
                  VAR n
20                  INT 2
INT 20

```

Dabei bindet der zweistellige Konstruktor REC die folgende Variable rekursiv, SUB nicht rekursiv im Funktionsrumpf. Der Applikator AP spezifiziert die Anwendung der genannten Funktion auf die folgenden Argumente. Die einstelligen Konstrukturen VAR und INT geben den Typ des nachfolgenden Konstrukts an.

Tabelle 1 listet die DNA-Kodierung der hier verwendeten zweistelligen Konstrukturen:

| DNA-Code | Konstruktorsyntax |
|----------|------------------------|
| AAA.AAA | REC <variable> <expr> |
| AAA.AAG | SUB <variable> <expr> |
| AAA.AGA | IF <expr> <expr> |
| AAA.AGG | AP <expr> <expr> |
| AAA.GGG | SUB* <variable> <expr> |

Tabelle 1: DNA-Kodierung zweistelliger Konstrukturen

Die Codes der hier verwendeten einstelligen Konstruktoren sind in Tabelle 2 angegeben:

5

| DNA-Code | Konstruktorsyntax |
|----------|-------------------|
| GGG.AAA | VAR <string> |
| GGG.AAG | INT <number> |
| GGG.AGA | FUNC <func-id> |

Tabelle 2: DNA-Kodierung einstelliger Konstruktoren

10

Variablennamen <string> und Funktionsidentifikatoren <func-id> können durchnumeriert und wie Zahlen <number> und Zeichen <string> kodiert werden. Dabei werden einzelne
15 Ziffern des Dualsystems durch drei Nukleotide (als Codon) kodiert, '0' als 'CCC' und '1' als 'TTT', natürlich würde auch ein Nukleotid ausreichen, allerdings wird die Redundanz durch die Verwendung von mehr Nukleotiden erhöht; je nach Fehleranfälligkeit der biotechnologischen
20 Operationen kann die Redundanz durch Verwendung längerer Kodierungen (erweiterte Codone oder Verwendung von mehr Codonen pro Ziffer) oder durch größeren Hammigabstand der Kodierung noch verbessert oder an spezielle Gegebenheiten der eingesetzten biotechnologischen Operationen angepaßt
25 werden.

Um eine kompakte Kodierung beliebig vieler Zeichen und Zahlen zu erlauben, werden sie durch eine Binärdarstellung mit einem Anfangs- (CAC) und einem Endmarker (ACA)
30 kodiert. Die Technik der Anfangs- und Endmarker kann auch für die Konstruktoren verwendet werden, um einerseits eine kompaktere Kodierung zu erhalten oder andererseits den Einbau von Restriktionsschnittstellen zur Aufteilung der Ausdrücke in ihre Syntaxkomponenten zu ermöglichen.

Die folgende Tabelle 3 zeigt die hier verwendeten Codes. Der Punkt dient nur der besseren Lesbarkeit (die Aufteilung in die Codone) und ist nicht Teil der Codierung.

5

10

15

| DNA-Code | Zeichen | Ziffer | Func-Id | Binär-Code |
|---------------------|---------|--------|------------|------------|
| CCC | 'A' | 0 | + | 0 |
| TTT | 'B' | 1 | - | 1 |
| TTT.CCC | 'C' | 2 | = | 10 |
| TTT.TTT | 'D' | 3 | * | 11 |
| TTT.CCC.CCC | 'E' | 4 | / | 100 |
| TTT.CCC.TTT | 'F' | 5 | < | 101 |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| TTT.CCC.CCC.TTT.TTT | 'N' | 19 | <i>dis</i> | 10011 |
| TTT.CCC.TTT.CCC.CCC | 'O' | 20 | | 10100 |

Tabelle 3: DNA-Kodierung von Basis-Konstrukten

20

Zur Identifizierung und Extraktion der Gesamtlösung aus dem Puffer für das nachfolgende Auslesen (Sequenzierung) des Ergebnisses wird die folgende Sequenz als Kodierung des MAIN-Konstruktors verwendet:

25

| DNA-Code | Konstruktorsyntax |
|----------|-------------------|
| ACGTACGT | MAIN <expr> |

30

Man erhält also aus der Übersetzung des Ausdrucks in Konstruktorsyntax folgende Nukleotid-Sequenz:

- 27 -

```

ACGTACGT
AAA.AGG
AAA.AAA GGG.AAA CAC.TTT.CCC.TTT.ACA
      AAA.AAG
5      GGG.AAA CAC.TTT.CCC.CCC.TTT.TTT.ACA
      AAA.AGG
      AAA.AGG GGG.AGA CAC.TTT.CCC.ACA
      GGG.AAA CAC.TTT.CCC.CCC.TTT.TTT.ACA
      GGG.AAG CAC.TTT.ACA
10     AAA.AGA GGG.AAG CAC.TTT.ACA
      AAA.AGG
      GGG.AGA CAC.CCC.ACA
      AAA.AGG
      GGG.AAA CAC.TTT.CCC.TTT.ACA
15     AAA.AGG
      GGG.AGA CAC.TTT.ACA
      GGG.AAA CAC.TTT.CCC.CCC.TTT.TTT.ACA
      GGG.AAG CAC.TTT.ACA
      AAA.AGG
20     GGG.AAA CAC.TTT.CCC.TTT.ACA
      AAA.AGG
      GGG.AGA CAC.TTT.ACA
      GGG.AAA CAC.TTT.CCC.CCC.TTT.TTT.ACA
      GGG.AAG CAC.TTT.CCC.ACA
25     GGG.AAG CAC.TTT.CCC.TTT.CCC.CCC.ACA

```

d. h., die Synthesevorrichtung wird instruiert, folgendes DNA-Molekül (bestehend aus 398 Nukleotiden) zu produzieren:

```

30     ACGTACGTAAAAGGAAAAAGGGAAACACTTTCCTTTACAAAAAGGGGAAACACTTCCCCC
      TTTTTTACAAAAAGGAAAAGGGGAGACACTTTCACAGGGAAACACTTCCCCCTTTTTTAC
      AGGGAAGCACTTTACAAAAAGAGGGAAGCACTTTACAAAAAGGGGAGACACCCACAAAAAGGG
      GGAAACACTTTCCTTTACAAAAAGGGGAGACACTTTACAGGGAAACACTTCCCCCTTTTTT
35     ACAGGGAAGCACTTTACAAAAAGGGGAAACACTTTCCTTTACAAAAAGGGGAGACACTTTAC
      AGGGAACACTTTCCTTTTACAGGGAAGCACTTTCACAGGGAAGCACTTTCCTTTT
      CCCCCACA

```

40 Nach Durchführung aller Operationen ist das Ergebnis der Bio-Transformation des Hauptprogramms MAIN, d. h. der Berechnung von $f(20)$, das folgende DNA-Molekül:

```

ACGTACGTGGGAAGCACTTTCCTTTCCCTTTCCCTTTTTTCCCCCCCCCTTTCCACACA

```

Das Ergebnis kann mittels des MAIN Labels (ACGTACGT) aus der Pufferlösung extrahiert werden, so daß man als Ergebnis der Berechnung eine Zahl (GGG.AAG) in Binärkodierung (10101011000010) erhält.

5

Die Übersetzung der Binärkodierung ergibt als Ergebnis der Gesamtberechnung die Zahl 10946.

10 1.5 Kodierungsbeispiel für die verteilte Berechnung der Fibonacci-Funktion

Zunächst wird das Funktionsbeispiel:

15

$$f(n) = \text{if } (n \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } f(n-1) + f(n-2)$$

transformiert in

20

$$f(n) = \text{ap dis } \lambda * t_1, \lambda * t_2, \text{ if } (n \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } t_1 + t_2, [f(n-1), f(n-2)]$$

25

Dabei hat der Compiler zwei unabhängig voneinander ausführbare Ausdrücke $f(n-1)$ und $f(n-2)$ identifiziert und mittels einer speziellen λ -Abstraktion (λ^* oder SUB*) abstrahiert und für die Verteilung markiert.

30

Die Übersetzung ist nun analog zum Beispiel oben, wobei lediglich weitere Kodierungen für die Funktion dis und den Konstruktor λ^* notwendig werden, die in Tabelle 1 schon eingeführt wurden.

35

Die Ausführung der Funktion dis führt zur Aufspaltung des Programmausdrucks in 3 Moleküle: den λ^* -Ausdruck (das

- 29 -

o. g. Haupttemplate), und die beiden Fibonacci-Funktionsberechnungen. Für das Beispiel ergibt sich:

5
$$\text{ap } \underbrace{\text{sub } n \text{ ap dis } \lambda^* t_1 \lambda^* t_2 \text{ if } (n \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } t_1 + t_2 \text{ [f(n-1), f(n-2)]}}_F \quad 20$$

und nach einem Schritt:

10
$$\text{ap dis } \lambda^* t_1 \lambda^* t_2 \text{ if } (20 \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } t_1 + t_2 \text{ [f(20-1), f(20-2)]}$$

Dadurch entstehen im nächsten Schritt drei unabhängige Ausdrücke:

15 1. $\lambda^* t_1 \lambda^* t_2 \text{ if } (20 \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } t_1 + t_2$
 2. $F(19)$
 3. $F(18)$

20 Im weiteren Verlauf der Berechnung entstehen viele weitere unabhängig berechenbare DNA-Moleküle. Im folgenden Schritt in diesem Beispiel sieben Moleküle, von denen vier (Nr. 3,4,6,7) direkt weiter prozessiert werden können.

25 1. $\lambda^* t_1 \lambda^* t_2 \text{ if } (20 \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } t_1 + t_2$
 2. $\lambda^* t_1 \lambda^* t_2 \text{ if } (19 \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } t_1 + t_2$
 3. $F(18)$
 4. $F(17)$
 5. $\lambda^* t_1 \lambda^* t_2 \text{ if } (18 \leq 1) \text{ then } 1 \text{ else } t_1 + t_2$
 6. $F(17)$
 7. $F(16)$

35 und dann fünfzehn Moleküle/Ausdrücken, von denen acht (Nr. 4,5,7,8,11,12,14,15) ausführbar sind:

- 30 -

1. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(20 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 2. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(19 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 3. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(18 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 4. $F(17)$
 5. $F(16)$
 6. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(17 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 7. $F(16)$
 8. $F(15)$
 9. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(18 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 10. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(17 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 11. $F(16)$
 12. $F(15)$
 13. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(16 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 14. $F(15)$
 15. $F(14)$

und so weiter. Im allgemeinen können von den jeweils
 vorhandenen $2K - 1$ Molekülen K (also immer mehr als die
 Hälfte) direkt weiterverarbeitet werden. In diesem
 Beispiel können bis zu 21891 (genau $(2 * f(20) - 1)$ Funktions-
 aufrufe) unabhängig ausführbare Programmausdrücke
 entstehen. Letztlich sind jedoch alle Unterausdrücke
 berechnet und das Gesamtergebnis wird (wie analog auch
 schon vorher die entsprechenden Teilergebnisse) zusammen-
 gesetzt. Im vorletzten Schritt der Berechnung erhält man
 also drei Ausdrücke, von denen nur noch einer ausführbar
 ist (Nr. 1) und der die beiden anderen zum Gesamtergebnis
 zusammenfaßt:

1. $\lambda * t_1, \lambda * t_2$ if $(20 \leq 1)$ then 1 else $t_1 + t_2$
 2. 6765
 3. 4181

Man erhält so den Ausdruck:

if $(20 \leq 1)$ then 1 else $6765 + 4181$

- 31 -

schließlich:

6765+4181

5 und damit das Endergebnis:

10946

10 Damit ergibt sich bei diesem Beispiel zur nebenläufigen
Berechnung unabhängiger Programmausdrücke das gleiche
Ergebnis wie in Abschnitt 1.4 bei der strikt sequentiellen
Ausführung.

15 **1.6 Bemerkung zur sequentiellen und nebenläufigen
Berechnung des Ausführungsbeispiels**

Bei genügend Ressourcen bei der nebenläufigen Ausführung
kann das gleiche Ergebnis mit erheblich weniger Schritten
20 berechnet werden als bei der sequentiellen Ausführung:
Während für die vollständig verteilte Berechnung nur
20 Großschritte erforderlich sind, benötigt die
sequentielle Ausführung 21891 Schritte/Funktionsaufrufe
(also etwa 1000 mal soviele).

25 Da der Berechnungsaufwand - wie oben erwähnt -
exponentiell ansteigt, wächst auch die Leistungssteigerung
durch die nebenläufige Ausführung mit Vergrößerung des
Arguments drastisch an, für $n = 30$ beträgt der Faktor
30 beispielsweise schon 30 zu 2.7 Millionen (2.692.537).

Wie in [35] erläutert, wird es bei endlicher Zahl von
Prozessoren (allgemein von für Rechnungen zur Verfügung
stehender Ressourcen), hier DNA und Puffermaterial,
35 notwendig, die im Übermaß vorliegende probleminhärente
Nebenläufigkeit durch geeignete Einschränkung an die
verfügbaren Ressourcen anzupassen, um so eine effiziente

Nutzung und eine schnelle Ausführung der notwendigen Berechnungen zu gewährleisten.

L I T E R A T U R

- [1] Adleman, L.M: *Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems*, Science, Vol. 266, 1021-1024, 1994
- [2] Barendregt, H.P.: *The Lambda Calculus, Its Syntax and Semantics*, North Holland, 1981, *Studies in Logic and the Foundations of Mathematics*, Vol. 103
- [3] Baum, E.: *Building and associative memory vastly larger than the brain*, Science, 1995, Vol. 268, 583-585
- [4] Beaver, D.: *A Universal Molecular Computer*, Penn State University, Tech Report CSE-95-001
- [5] Beaver, D.: *Computing with DNA*, Journal on Computational Biology, Vol. 2, No. 1, 1995
- [6] Berkling, K.J.: *Reduction Languages for Reduction Machines*, 2nd Annual Symposium on Computer Architecture, January 1975, ACM/IEEE, pp. 133-140
- [7] Berkling, K.J.: *A Symmetric Complement to the Lambda Calculus*, Interner Bericht GMD ISF-76-7, D-5205 Sankt Augustin 1, September 14, 1976
- [8] Brown, T.A.: *Gentechnologie für Einsteiger*, Spektrum Akademischer Verlag, 1995
- [9] Church, A.: *A note on the Entscheidungsproblem*, Journal of Symbolic Logic, Vol. 1, 40-41, Correction, 101-102

- [10] Church A.; Rosser, J.B.: *Some properties of conversion*, Trans. Amer. Math. Soc., 39, 1936, 472-482
- [11] Church, A.: *The calculi of lambda conversion*, Princeton University Press, 1941
- [12] Curry, H.B.; Feys, R.: *Combinatory Logic Vol. I*, North-Holland, 1958, *Studies in Logic and the Foundations of Mathematics*
- [13] Gordon, M.: *The denotational description of programming languages*, Springer, 1979
- [14] Gordon, M.; Milner, R.; Wadsworth, C.P.: *Edinburgh LCF*, LNCS 78, 1979
- [15] Hindley, J.R.; Sedlin, J.P.: *Introduction to Combinators and λ -calculus*, Cambridge University Press, 1986, London Mathematical Society Student Texts 1
- [16] Kluge, W.E.: *The Architecture of the Reduction Machine Hardware Model*, GMD ISF-79-3, D-5205 Sankt Augustin 1, August 1979
- [17] Kluge, W.E.: *Cooperating Reduction Machines*, IEEE Transactions on Computers, Vol. C-32, No. 11, 1983, pp. 1002-1012
- [18] Kornberg, A.; Baker, T.A.: *DNA Replication*, W.H. Freeman and Co., 1992.
- [19] Kluge, W.E.: *The Organization of Reduction, Data Flow and Control Flow Systems*, MIT Press, 1992

- [20] Lipton, R.J.: *DNA Solution of Hard Computational Problems*, Science, Vol. 268, 542-545, 1995
- [21] Loeckx, J.; Sieber, K.: *The foundations of program verification*, Teubner-Wiley, 1984
- [22] Mevissen, H.; Pless, E.: *OREL/C - eine Kommando-sprache als Ergänzung zur Reduktionssprache OREL/1*, GMD Arbeitspapier 239, 1998
- [23] Mevissen, H.: *ERWIN - Reduction-System Window-oriented Editor. User's Guide*, GMD Arbeitspapier 502, 1991
- [24] Mevissen, H.: *Tabellengesteuerte Transliteration von kontext-freien Sprachen. Die Sprachbeschreibungs-sprache OREL/SYN*, GMD Arbeitspapier 529, 1991
- [25] Milner, R.: *A proposal for standard ML*, LFP, Austin, Texas, August 1984
- [26] Patterson, J.L.; Hennessey, D.A.: *Computer Architecture: A quantitative approach*, Kaufmann, 1990
- [27] Pless, E.; Schlütter, H.: *The reduction language OREL/2*, Arbeitspapiere der GMD, 1990
- [28] Smith, E.; Zimmer, R.: *Leistungssprünge durch Massive Parallelität?*, GMD Jahresbericht 1990
- [29] Stoy, J.E.: *Denotational Semantics - The Scott Strachey Approach to Programming Language Theory*, MIT Press, 1977

- [30] Turing, A.M.: *On computable numbers, with an application to the Entscheidungsproblem*, London Mathematical Society, 2s. 42, 1936, 230-265
- [31] Turner, D.A.: *Miranda: A non-strict functional language with polymorphic types*, FPCA, September 1985, Nancy, LNCS 201
- [32] Zimmer, R.: *Cooperating Reduction Machines with Heap-Support*, 4. Workshop *Alternative Konzepte für Sprachen und Rechner*, Bad Honnef, März 1987, Bericht Nr. 2/87-1, Universität Münster
- [33] Zimmer, R.: *A Heap-Supported Multiprocessor Reduction System*, GI-Workshop *Sprachen, Algorithmen und Architekturen für Parallelrechner*, Bad Honnef, Mai 1988, Universität Münster
- [34] Zimmer, R.: *Concurrent Execution of Reduction Language Expressions on a Multiprocessor-Architecture*, ACM-Workshop on *Architectural Support for Declarative Languages*, Mai 1989, Eilat, Israel
- [35] Zimmer, R.M.: *Zur Pragmatik eines operationalisierten λ -Kalküls als Basis für interaktive Reduktionssysteme*, Oldenbourg Verlag, 1990
- [36] Zimmer, R.: *Why Functional Programming does not (yet) matter*, In W. Lippe (Editor), *GI-Workshop Alternative Konzepte für Sprachen und Rechner*, Bad Honnef, April 1991, 149-168, Universität Münster Bericht 8/91-I.
- [37] Zimmer, R.: *Reflections, the Church-Rosser property and "real" applications in functional systems*, In Hugh Glaser; Pieter Hartel (Editoren), *Proceedings of the 3rd international Workshop on Parallel*

Implementations of Functional Languages, Southampton,
UK, 5-7.06.1991.

- [38] Zimmer, R.M.: *A universal computer based on DNA: a new implementation of λ -calculus based reduction systems*, 1995, in Vorbereitung.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Frei programmierbares, universelles Parallel-Rechnersystem zur Durchführung von allgemeinen Berechnungen, mit
 - einem elektronischen Vorrechner, der die Eingabe beliebiger und damit zur Spezifikation allgemeiner Berechnungen fähiger Programme erlaubt, deren Umsetzung in Ausdrücke einer Reduktionssprache realisiert und deren Kodierung in eine DNS-Sequenz vornimmt,
 - einer Synthesevorrichtung, die die kodierte DNS-Sequenz von dem Vorrechner empfängt und die die DNS-Sequenz in ein entsprechendes DNS-Molekül mit einer spezifizierten Nukleotidabfolge synthetisiert,
 - einer Vervielfältigungsvorrichtung zum Vervielfältigen des synthetisierten DNS-Moleküls mittels einer Amplifikationsreaktion,
 - einer Reaktionsvorrichtung zum gleichzeitigen Ausführen von Transformationen der DNS-Moleküle mittels molekularbiologischer Techniken gemäß den Reduktionsregeln einer Reduktionssprache, wobei das Ergebnismolekül in der Lösung identifiziert, extrahiert und ggf. vervielfältigt wird, und
 - einer Sequenziervorrichtung zum Bestimmen der Sequenz des Ergebnismoleküls,
 - wobei diese Sequenz an den Vorrechner weitergegeben wird und
 - der Vorrechner die Sequenz dekodiert sowie die dekodierte Sequenz ausgibt.
2. Rechnersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Reduktionssprache um den λ -Kalkül handelt.

3. Rechnersystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die im Reduktionsapparat umgesetzten molekularbiologischen Techniken Basisoperationen wie Insert-, Delete- und Substitute-Operationen umfassen.
4. Rechnersystem nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplifikationsreaktion einen PCR- und/oder LCR-Prozeß aufweist.

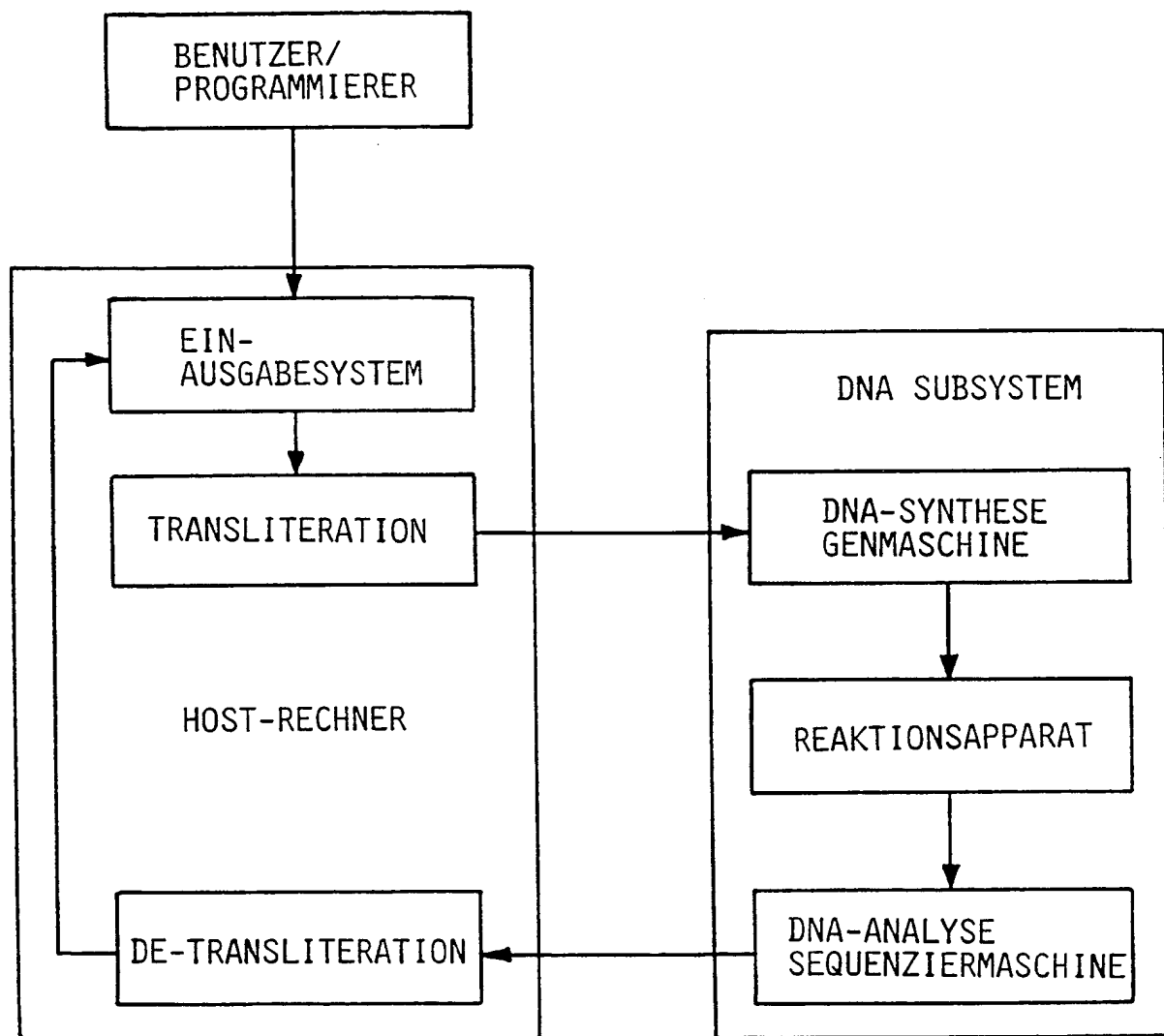


FIG.1

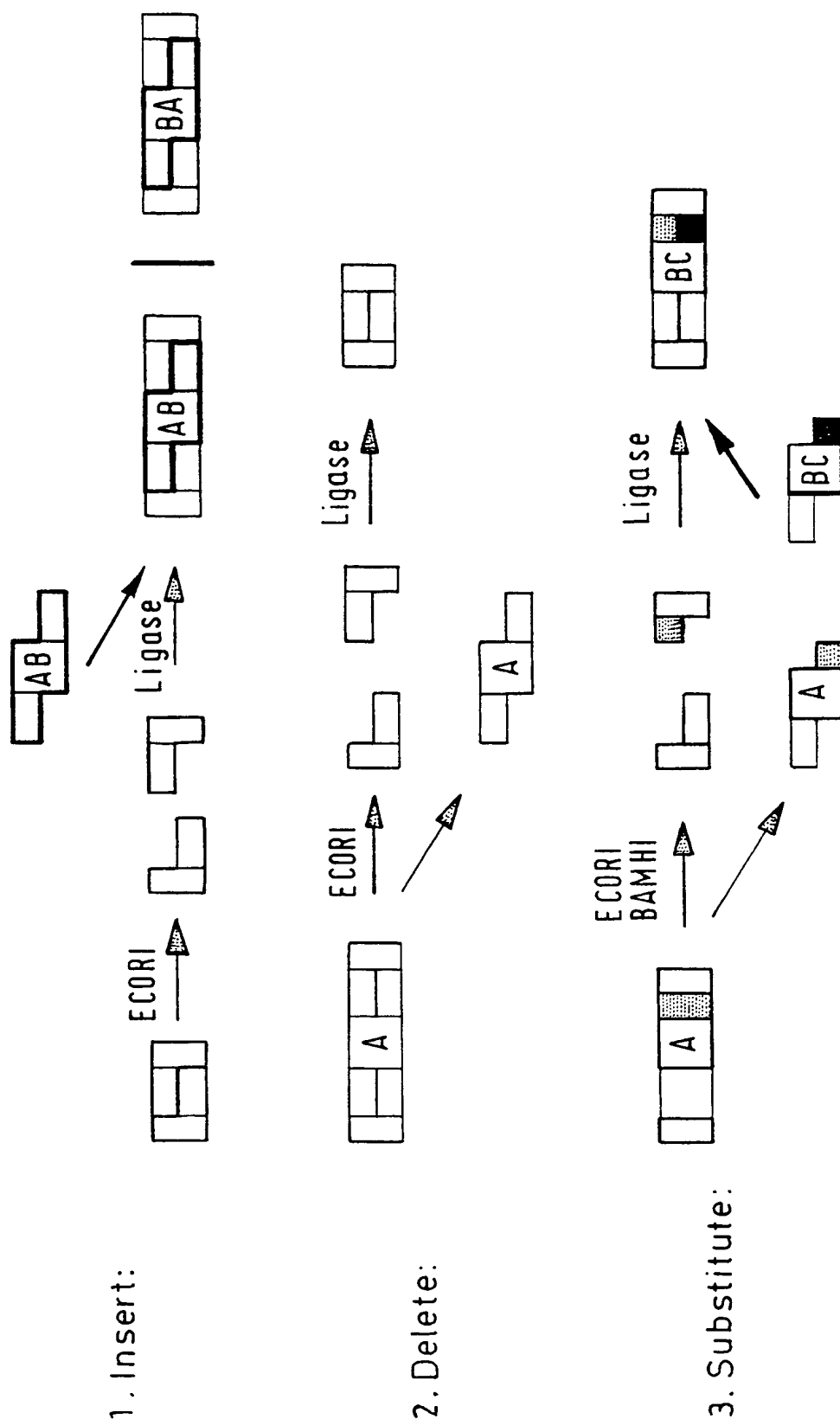


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/02208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G06F15/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G06F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y | <p>BACH E ET AL: "DNA MODELS AND ALGORITHMS FOR NP-COMPLETE PROBLEMS" PROCEEDINGS OF THE 11TH. ANNUAL IEEE CONFERENCE ON COMPUTATIONAL COMPLEXITY, PHILADELPHIA, MAY 24 - 27, 1996, no. CONF. 11, 24 May 1996, pages 290-300, XP000607961 HOMER S; JIN-YI CAI (EDS) see page 290, left-hand column, line 1 - page 297, right-hand column, line 21 --- -/--</p> | 1-4 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 1998

Date of mailing of the international search report

25/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schenkels, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/02208

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y | PAUN G ET AL: "From DNA recombination to DNA computing via formal languages" BIOINFORMATICS. GERMAN CONFERENCE ON BIOINFORMATICS, GCB'96. SELECTED PAPERS, LEIPZIG, GERMANY, 30 SEPT.-2 OCT. 1996, pages 210-220, XP002077366 1997, Berlin, Germany, Springer-Verlag, Germany see page 210, line 1 - page 218, line 38 --- | 1-4 |
| A | US 5 555 434 A (CARLSTEDT L GUNNAR) 10 September 1996 see abstract see column 5, line 24 - line 40 see column 17, line 60 - column 33, line 60 --- | 1-3 |
| A | CSUHAJ-VARJU E ET AL: "DNA computing based on splicing: universality results" PACIFIC SYMPOSIUM ON BIOCOMPUTING '96, PROCEEDINGS OF BIOCOMPUTING '96, HI, USA, 3-6 JAN. 1996, pages 179-190, XP002077367 ISBN 981-02-2578-4, 1995, Singapore, World Scientific, Singapore see page 179, line 1 - page 181, line 24 --- | 1-4 |
| A | EP 0 726 530 A (NIPPON ELECTRIC CO) 14 August 1996 see abstract; figure 1 ----- | 1 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02208

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5555434 A | 10-09-1996 | AT 105952 T | 15-06-1994 |
| | | AT 116455 T | 15-01-1995 |
| | | AT 118640 T | 15-03-1995 |
| | | AU 654149 B | 27-10-1994 |
| | | AU 8325091 A | 02-03-1992 |
| | | AU 654295 B | 03-11-1994 |
| | | AU 8331291 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8331691 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8332991 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8333191 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8390291 A | 02-03-1992 |
| | | CA 2086591 A | 03-02-1992 |
| | | CA 2086592 A | 03-02-1992 |
| | | CA 2087022 A | 03-02-1992 |
| | | CA 2087023 A | 03-02-1992 |
| | | CN 1058667 A,B | 12-02-1992 |
| | | CN 1059413 A | 11-03-1992 |
| | | CN 1059225 A | 04-03-1992 |
| | | CN 1062426 A | 01-07-1992 |
| | | CN 1061865 A,B | 10-06-1992 |
| | | CN 1059799 A,B | 25-03-1992 |
| | | DE 69101242 D | 31-03-1994 |
| | | DE 69101242 T | 01-06-1994 |
| | | DE 69101640 D | 11-05-1994 |
| | | DE 69101640 T | 21-07-1994 |
| | | DE 69102065 D | 23-06-1994 |
| | | DE 69102065 T | 01-09-1994 |
| | | DE 69106369 D | 09-02-1995 |
| | | DE 69107460 D | 23-03-1995 |
| | | DE 69107460 T | 05-10-1995 |
| | | EP 0541678 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0541682 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0541683 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0548094 A | 30-06-1993 |
| | | EP 0541684 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0541685 A | 19-05-1993 |
| | | ES 2056655 T | 01-10-1994 |
| | | ES 2050545 T | 16-05-1994 |
| | | ES 2051129 T | 01-06-1994 |
| | | FI 930433 A | 01-02-1993 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02208

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5555434 A | | FI 930434 A | 02-04-1993 |
| | | FI 930435 A | 02-04-1993 |
| | | IL 99052 A | 29-12-1994 |
| | | IL 99055 A | 29-12-1994 |
| | | IL 99056 A | 11-11-1994 |
| | | LT 379 A | 25-11-1994 |
| | | LT 380 A | 27-12-1994 |
| | | LT 381 A | 27-12-1994 |
| EP 0726530 A | 14-08-1996 | JP 8212183 A | 20-08-1996 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 G06F15/80

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 G06F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Y | BACH E ET AL: "DNA MODELS AND ALGORITHMS FOR NP-COMplete PROBLEMS" PROCEEDINGS OF THE 11TH. ANNUAL IEEE CONFERENCE ON COMPUTATIONAL COMPLEXITY, PHILADELPHIA, MAY 24 - 27, 1996, Nr. CONF. 11, 24. Mai 1996, Seiten 290-300, XP000607961 HOMER S; JIN-YI CAI (EDS) siehe Seite 290, linke Spalte, Zeile 1 - Seite 297, rechte Spalte, Zeile 21 --- -/-- | 1-4 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. September 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/09/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schenkeis, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ² | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Y | PAUN G ET AL: "From DNA recombination to DNA computing via formal languages" BIOINFORMATICS. GERMAN CONFERENCE ON BIOINFORMATICS, GCB'96. SELECTED PAPERS, LEIPZIG, GERMANY, 30 SEPT.-2 OCT. 1996, Seiten 210-220, XP002077366 1997, Berlin, Germany, Springer-Verlag, Germany siehe Seite 210, Zeile 1 - Seite 218, Zeile 38 --- | 1-4 |
| A | US 5 555 434 A (CARLSTEDT L GUNNAR) 10. September 1996 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 5, Zeile 24 - Zeile 40 siehe Spalte 17, Zeile 60 - Spalte 33, Zeile 60 --- | 1-3 |
| A | CSUHAJ-VARJU E ET AL: "DNA computing based on splicing: universality results" PACIFIC SYMPOSIUM ON BIOCOMPUTING '96, PROCEEDINGS OF BIOCOMPUTING '96, HI, USA, 3-6 JAN. 1996, Seiten 179-190, XP002077367 ISBN 981-02-2578-4, 1995, Singapore, World Scientific, Singapore siehe Seite 179, Zeile 1 - Seite 181, Zeile 24 --- | 1-4 |
| A | EP 0 726 530 A (NIPPON ELECTRIC CO) 14. August 1996 siehe Zusammenfassung; Abbildung 1 ----- | 1 |

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung... die... selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02208

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5555434 A | 10-09-1996 | AT 105952 T | 15-06-1994 |
| | | AT 116455 T | 15-01-1995 |
| | | AT 118640 T | 15-03-1995 |
| | | AU 654149 B | 27-10-1994 |
| | | AU 8325091 A | 02-03-1992 |
| | | AU 654295 B | 03-11-1994 |
| | | AU 8331291 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8331691 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8332991 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8333191 A | 02-03-1992 |
| | | AU 8390291 A | 02-03-1992 |
| | | CA 2086591 A | 03-02-1992 |
| | | CA 2086592 A | 03-02-1992 |
| | | CA 2087022 A | 03-02-1992 |
| | | CA 2087023 A | 03-02-1992 |
| | | CN 1058667 A, B | 12-02-1992 |
| | | CN 1059413 A | 11-03-1992 |
| | | CN 1059225 A | 04-03-1992 |
| | | CN 1062426 A | 01-07-1992 |
| | | CN 1061865 A, B | 10-06-1992 |
| | | CN 1059799 A, B | 25-03-1992 |
| | | DE 69101242 D | 31-03-1994 |
| | | DE 69101242 T | 01-06-1994 |
| | | DE 69101640 D | 11-05-1994 |
| | | DE 69101640 T | 21-07-1994 |
| | | DE 69102065 D | 23-06-1994 |
| | | DE 69102065 T | 01-09-1994 |
| | | DE 69106369 D | 09-02-1995 |
| | | DE 69107460 D | 23-03-1995 |
| | | DE 69107460 T | 05-10-1995 |
| | | EP 0541678 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0541682 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0541683 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0548094 A | 30-06-1993 |
| | | EP 0541684 A | 19-05-1993 |
| | | EP 0541685 A | 19-05-1993 |
| | | ES 2056655 T | 01-10-1994 |
| | | ES 2050545 T | 16-05-1994 |
| | | ES 2051129 T | 01-06-1994 |
| | | FI 930433 A | 01-02-1993 |

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inventar-Aktenzeichen

PCT/EP 98/02208

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5555434 A | | FI 930434 A | 02-04-1993 |
| | | FI 930435 A | 02-04-1993 |
| | | IL 99052 A | 29-12-1994 |
| | | IL 99055 A | 29-12-1994 |
| | | IL 99056 A | 11-11-1994 |
| | | LT 379 A | 25-11-1994 |
| | | LT 380 A | 27-12-1994 |
| | | LT 381 A | 27-12-1994 |
| EP 0726530 A | 14-08-1996 | JP 8212183 A | 20-08-1996 |

